



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

COMMISSIONER FOR PATENTS
UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
WASHINGTON, D.C. 20231
www.uspto.gov

APPLICATION NUMBER	FILING/RECEIPT DATE	FIRST NAMED APPLICANT	ATTORNEY DOCKET NUMBER
10/051,412	01/17/2002	Uwe Joerg Ries	5/1313

CONFIRMATION NO. 9079

28505
BOEHRINGER INGELHEIM CORPORATION
900 RIDGEBURY ROAD
P. O. BOX 368
RIDGEFIELD, CT 06877

FORMALITIES LETTER



OC000000007468028

Date Mailed: 02/13/2002

NOTICE TO FILE MISSING PARTS OF NONPROVISIONAL APPLICATION

FILED UNDER 37 CFR 1.53(b)

Filing Date Granted

An application number and filing date have been accorded to this application. The item(s) indicated below, however, are missing. Applicant is given **TWO MONTHS** from the date of this Notice within which to file all required items and pay any fees required below to avoid abandonment. Extensions of time may be obtained by filing a petition accompanied by the extension fee under the provisions of 37 CFR 1.136(a).

- The oath or declaration is missing.
A properly signed oath or declaration in compliance with 37 CFR 1.63, identifying the application by the above Application Number and Filing Date, is required.
- To avoid abandonment, a late filing fee or oath or declaration surcharge as set forth in 37 CFR 1.16(l) of \$130 for a non-small entity, must be submitted with the missing items identified in this letter.
- The balance due by applicant is \$ 130.

*A copy of this notice **MUST** be returned with the reply.*

Customer Service Center

Initial Patent Examination Division (703) 308-1202

PART 2 - COPY TO BE RETURNED WITH RESPONSE

03/28/2002 HND0R1 00000022 022955 10051412
01 FC:105 130.00 CH



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 101 36 434.2

Anmeldetag: 26. Juli 2001

Anmelder/Inhaber: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG,
Ingelheim/DE

Bezeichnung: Carbonsäureamide, deren Herstellung und deren
Verwendung als Arzneimittel

IPC: C 07 D, C 07 C, A 61 K

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

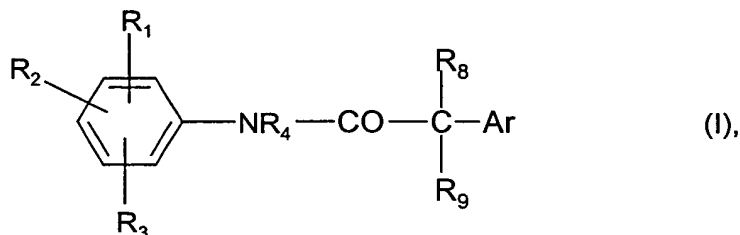
München, den 22. Februar 2002
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Preumier

Wassmaier

Carbonsäureamide, deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Carbonsäureamide der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische, deren Prodrugs, deren Derivate, die an Stelle einer Carboxygruppe eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe enthalten, und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen Ar eine durch die Reste R₅, R₆ und R₇ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und R₅ eine Cyanogruppe darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, in denen R₅ eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe bedeutet. Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I mit Ausnahme derjenigen Verbindungen, in denen Ar eine durch die Reste R₅, R₆ und R₇ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und R₅ eine Cyanogruppe darstellt, sowie deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische, deren Prodrugs, deren Derivate, die an Stelle einer Carboxygruppe eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe enthalten, und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Salze, und deren Stereoisomere weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung und eine Faktor Xa-inhibierende Wirkung.

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind somit die neuen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I und die Verbindungen

- 2 -

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(piperidin-3-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-sulfonyl)-phenyl]-acetamid,

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid und

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methoxy-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

deren Herstellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Herstellung und Verwendung.

In der obigen allgemeinen Formel bedeutet

R_1 eine C_{3-7} -Cycloalkyl-carbonylgruppe, wobei

die Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung in einer C_{5-7} -Cycloalkyl-carbonylgruppe durch eine -NH-Gruppe ersetzt sein kann, in der

das Wasserstoffatom der -NH-Gruppe durch eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkylcarbonyl-, Phenylcarbonyl- oder Phenylsulfonylgruppe ersetzt sein kann,

eine im Alkylteil terminal gegebenenfalls durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituierte C_{1-6} -Alkylcarbonylgruppe,

eine Gruppe der Formel $R_f R_g N-(CH_2)_m-(R_h)N-CO-$, in der

R_f , R_g und R_h unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe und

- 3 -

m eine der Zahlen 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeuten,

eine Phenylcarbonyl-, Naphthylcarbonyl- oder Heteroarylcarbonylgruppe,

eine durch eine Hydroxygruppe monosubstituierte oder terminal durch eine Phenyl- und eine Hydroxygruppe disubstituierte C_{1-3} -Alkylgruppe, wobei

der Phenylsubstituent durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe, durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylamino- C_{1-3} -alkyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonyl- oder Cycloalkylenimino-sulfonylgruppe,

eine C_{3-7} -Cycloalkylaminogruppe, die am Stickstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkyl-amino- C_{1-3} -alkyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)amino- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert ist,

oder auch, sofern R_2 eine Trifluormethylgruppe und/oder R_5 eine Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylamino- C_{1-3} -alkyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)amino- C_{1-3} -alkylgruppe oder/und R_6 eine Carboxy- C_{1-3} -alkoxy- oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkoxygruppe oder/und mindestens einer der Reste R_8 oder R_9 eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeutet, eine unsubstituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonyl- oder Cycloalkylenimino-sulfonylgruppe, eine C_{3-7} -Cycloalkylamino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)- C_{3-7} -cycloalkylaminogruppe,

R_2 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratom ersetzt sein können, eine Hydroxy- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe,

R_3 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

R_4 ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe oder eine in vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe,

Ar eine durch die Reste R₅, R₆ und R₇ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei

R₅ eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe, eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe,

R₆ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)aminogruppe und

R₇ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellt,

oder eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Thienylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylen-Gruppe,

R₈ und R₉, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkyl-carbonylgruppen substituierte Aminogruppe,

wobei unter einer vorstehend erwähnten Heteroarylgruppe eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkyl- oder C₁₋₄-Alkyl-carbonylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei an die vorstehend erwähnten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die so gebildeten bicyclischen Heteroarylgruppen über den heteroaromatischen oder carbocyclischen Teil gebunden sein können,

zu verstehen ist,

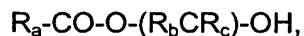
und wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten unsubstituierten oder monosubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen oder in diesen Resten enthaltene unsubstituierte oder monosubstituierte Phenyl- und Naphthylteile sowie die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen an einem Kohlenstoffatom gegebenenfalls zusätzlich jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein können, sofern nichts anderes erwähnt wurde.

Die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen können durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein,

desweiteren können die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein. Derartige Gruppen werden beispielsweise in der WO 98/46576 und von N.M. Nielsen et al. in International Journal of Pharmaceutics 39, 75-85 (1987) beschrieben.

Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C₁₋₆-Alkanol, ein Phenyl-C₁₋₃-alkanol, ein C₃₋₉-Cycloalkanol, wobei ein C₅₋₈-Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₅₋₈-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxycarbonyl- oder C₂₋₆-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₄₋₇-Cycloalkenol, ein C₃₋₅-Alkenol, ein Phenyl-C₃₋₅-alkenol, ein C₃₋₅-Alkinol oder Phenyl-C₃₋₅-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung

trägt, ein C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der Formel



in dem

R_a eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

R_b ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R_c ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,

unter einer unter physiologischen Bedingungen negativ geladenen Gruppe wie eine Tetrazol-5-yl-, Phenylcarbonylaminocarbonyl-, Trifluormethylcarbonylaminocarbonyl-, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Benzylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-, C₁₋₆-Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylaminocarbonyl-, Benzylsulfonylaminocarbonyl- oder Perfluor-C₁₋₆-alkylsulfonylaminocarbonylgruppe

und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylcarbonylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine Pyridinoylgruppe oder eine C₁₋₁₆-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine 3,3,3-Trichlorpropionyl- oder Allyloxy-carbonylgruppe, eine C₁₋₁₆-Alkoxycarbonyl- oder C₁₋₁₆-Alkylcarbonyloxygruppe, in denen Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluor- oder Chloratome ersetzt sein können, wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl-, Hexadecyloxycarbonyl-, Methylcarbonyloxy-, Ethylcarbonyloxy-, 2,2,2-Trichlorethylcarbonyloxy-, Propylcarbonyloxy-, Isopropylcarbonyloxy-, Butylcarbonyloxy-, tert. Butylcarbonyloxy-, Pentylcarbonyloxy-, Hexylcarbonyloxy-, Octylcarbonyloxy-, Nonylcarbonyloxy-, Decylcarbonyloxy-, Undecylcarbonyloxy-, Dodecylcarbonyloxy- oder Hexadecylcarbonyloxygruppe, eine Phenyl-C₁₋₆-alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenyl-

propoxycarbonylgruppe, eine 3-Amino-propionylgruppe, in der die Aminogruppe durch C₁₋₆-Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkoxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkoxycarbonyl-, R_a-CO-O-(R_bCR_c)-O-CO-, C₁₋₆-Alkyl-CO-NH-(R_dCR_e)-O-CO- oder C₁₋₆-Alkyl-CO-O-(R_dCR_e)-(R_dCR_e)-O-CO-Gruppe, in denen R_a bis R_c wie vorstehend erwähnt definiert sind,

R_d und R_e, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder C₁₋₃-Alkylgruppen darstellen,

zu verstehen.

Desweiteren schließen die bei der Definition der vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R₁ eine C₅₋₇-Cycloalkyl-carbonylgruppe, in der die Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch eine -NH-Gruppe ersetzt ist, in der

das Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl- oder Phenyl-carbonylgruppe ersetzt sein kann,

eine im Alkylteil terminal gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituierte C₁₋₃-Alkylcarbonylgruppe,

eine Gruppe der Formel R_fR_gN-(CH₂)_m-(R_h)N-CO-, in der

R_f, R_g und R_h unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

m eine der Zahlen 2, 3 oder 4 bedeuten,

eine Phenylcarbonyl- oder Heteroarylcarbonylgruppe,

wobei der Heteroarylteil eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält und an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, wobei die so gebildeten bicyclischen Heteroarylgruppen über den heteroaromatischen oder carbocyclischen Teil gebunden sein können, beispielsweise eine 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, Pyrazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Chinoxaliny- oder Chinazolinylgruppe, darstellt,

eine durch eine Hydroxygruppe monosubstituierte oder terminal durch eine Phenyl- und eine Hydroxygruppe disubstituierte C₁₋₃-Alkylgruppe, wobei

der Phenylsubstituent durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe, durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonylgruppe,

eine C₅₋₇-Cycloalkylaminogruppe, die am Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

oder auch, sofern R₂ eine Trifluormethylgruppe und/oder R₅ eine Amino-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkylgruppe oder/und R₆ eine Carboxy-C₁₋₃-alkoxy- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkoxygruppe oder/und mindestens einer der Reste R₈ oder R₉ eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeutet, eine unsubstituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonylgruppe, eine C₅₋₇-Cycloalkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₅₋₇-cycloalkylaminogruppe,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

Ar eine durch die Reste R₅ und R₆ substituierte Phenylgruppe, wobei

R₅ eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe, eine Amino-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkylgruppe und

R₆ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkoxygruppe darstellt, und

R₈ und R₉, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkyl-carbonylgruppen substituierte Aminogruppe bedeuten,

wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten unsubstituierten oder monosubstituierten Phenylgruppen oder in diesen Resten enthaltene unsubstituierte oder monosubstituierte Phenylteile sowie die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen an einem Kohlenstoffatom gegebenenfalls zusätzlich jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein können, sofern nichts anderes erwähnt wurde,

und die Verbindungen

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(piperidin-3-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-sulfonyl)-phenyl]-acetamid,

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid und

2-(5-Carbamidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methoxy-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

deren Stereoisomere und deren Salze,

insbesondere jedoch die Verbindungen, in denen

die Reste R_1 bis R_4 , R_8 und R_9 wie vorstehend erwähnt definiert sind, wobei R_1 jedoch in 4-Stellung an den in Formel I enthaltenen Phenylrest gebunden ist und

Ar eine durch die Reste R_5 und R_6 substituierte Phenylgruppe darstellt, wobei

R_5 in 3-Stellung gebunden ist, wenn R_6 ein Wasserstoffatom darstellt, oder in 5-Stellung gebunden ist, wenn R_6 eine andere Bedeutung als die des Wasserstoffatoms annimmt, und eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte Amidino-gruppe, eine Amino- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkylamino- C_{1-3} -alkylgruppe und

R_6 ein Wasserstoffatom oder eine in 2-Stellung gebundene Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy- C_{1-3} -alkoxy- oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkoxy-gruppe bedeutet,

sowie die Verbindungen

2-(5-Carbamidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid und

2-(5-Carbamidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

deren Stereoisomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R_1 in 4-Stellung des Phenylrestes der Formel I gebunden ist und

eine C₅₋₇-Cycloalkyl-carbonylgruppe, in der die Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch eine -NH-Gruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenylcarbonyl- oder Pyridylcarbonylgruppe,

eine terminal durch eine Phenyl- und eine Hydroxygruppe disubstituierte C₁₋₃-Alkylgruppe, wobei

der Phenylsubstituent durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder eine Amidinogruppe monosubstituiert oder durch eine C₁₋₃-Alkyl- und eine Amidinogruppe disubstituiert sein kann,

eine durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkylamino-carbonylgruppe substituierte 5- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonylgruppe,

oder auch, sofern R₂ eine Trifluormethylgruppe und/oder R₅ eine Amino-C₁₋₃-alkylgruppe oder/und R₆ eine Carboxy-C₁₋₃-alkoxy- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkoxygruppe oder/und mindestens einer der Reste R₈ oder R₉ eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeutet, eine unsubstituierte 5- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonyl- oder Cycloalkylenimino-sulfonylgruppe darstellt und

R₂ ein Wasserstoffatom oder ein in 3-Stellung des Phenylrestes gebundener Substituent ausgewählt aus Fluor, Chlor, Brom, C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₃-Alkoxy und Trifluormethyl,

R₃ und R₄ jeweils ein Wasserstoffatom,

Ar eine durch die Reste R₅ und R₆ substituierte Phenylgruppe, wobei

R₅ in 3-Stellung gebunden ist, wenn R₆ ein Wasserstoffatom darstellt, oder in 5-Stellung gebunden ist, wenn R₆ eine andere Bedeutung als die des Wasserstoffatoms annimmt, und eine Amidino- oder Amino-C₁₋₃-alkylgruppe und

R₆ ein Wasserstoffatom oder eine in 2-Stellung gebundene Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkoxygruppe darstellt, und

R₈ und R₉, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkyl-carbonylgruppen substituierte Aminogruppe bedeuten,

sowie die Verbindungen

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid und

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

deren Stereoisomere und deren Salze.

Beispielsweise seien folgende bevorzugte Verbindungen erwähnt:

(1) (L)-2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(2-aminocarbonyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

(2) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(2-tert.butoxycarbonylaminomethyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

(3) 2-(5-Aminomethyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

(4) 2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-2,2-dimethyl-acetamid,

(5) 2-(5-Carbamimidoyl-2-ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

(6) 2-(5-Carbamimidoyl-2-carboxymethyloxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

(7) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(piperidin-3-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

(8) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-(3-methyl-4-benzoyl-phenyl)-acetamid,

(9) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(hydroxy-phenyl-methyl)-phenyl]-acetamid,

(10) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-{4-[(3-carbamimidoyl-phenyl)-hydroxy-methyl]-3-methyl-phenyl}-acetamid,

(11) 2-(3-Carbamidoyl-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyridin-3-yl-carbonyl)-phenyl]-2,2-dimethylacetamid,

(12) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-2,2-dimethylacetamid,

(13) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

(14) 2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-2-amino-acetamid,

(15) 2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-N-(3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl)-2-acetylamino-acetamid,

(16) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-sulfonyl)-phenyl]-acetamid,

(17) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-propionamid,

(18) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

(19) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-3-trifluormethyl-phenyl]-propionamid,

(20) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

(21) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-propionamid,

(22) 2-(5-Carbamidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methoxy-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

(23) 2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-N-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid und

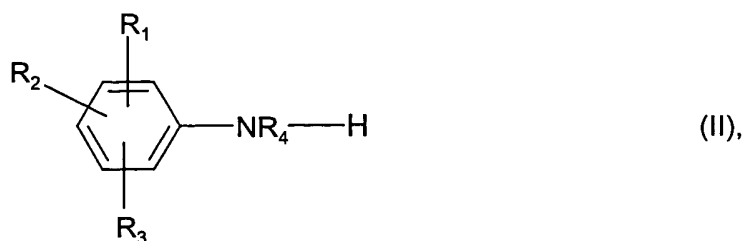
(24) 2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-N-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-(pyridin-4-yl)-propionamid,

in denen die Amidinogruppe zusätzlich durch eine C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe substituiert sein kann, und deren Salze.

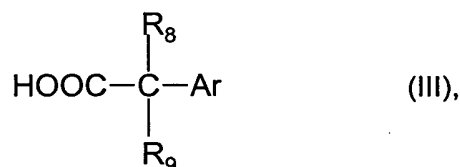
Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a) Zur Herstellung einer Verbindung, in der Ar eine durch die Reste R₅, R₆ und R₇ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei R₆ und R₇ wie eingangs erwähnt definiert sind und R₅ eine Amidinogruppe darstellt, bedeutet:

Acylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R₁ bis R₄ wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der R₈ und R₉ wie eingangs erwähnt definiert sind und Ar eine durch die Reste R₅, R₆ und R₇ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei R₅ eine Cyanogruppe darstellt und R₆ und R₇ wie eingangs erwähnt definiert sind, bedeutet, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten und anschließende Überführung der so erhaltenen Cyanoverbindung in eine Amidinoverbindung.

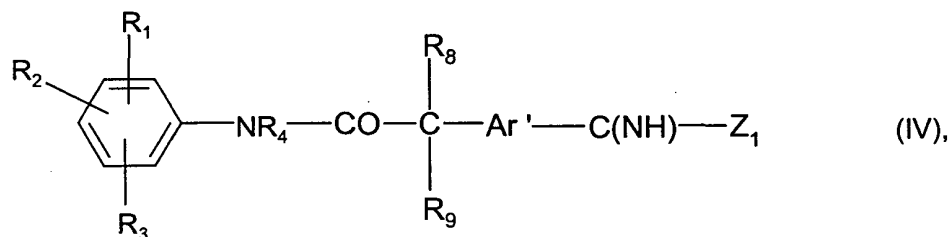
Die Acylierung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid oder Anhydrid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril, Dimethylformamid oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt.

Die Acylierung kann jedoch auch mit der freien Säure oder einem Ester gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphor-trichlorid, Phosphorpentoxid, Triethylamin, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat/ N-Methylmorpholin, Propanphosphonsäure-cyclo-anhydrid/N-Methylmorpholin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyl-diimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt werden.

Die sich anschließende Überführung der Cyanogruppe in eine Amidinogruppe erfolgt wie im Verfahren b) beschrieben.

b) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Ar eine durch die Reste R_5 , R_6 und R_7 substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe bedeutet, wobei R_6 und R_7 wie eingangs erwähnt definiert sind und R_5 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe darstellt:

Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 bis R_4 , R_8 und R_9 , wie eingangs erwähnt definiert sind, Ar' eine durch die Reste R_6 und R_7 substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei R_6 und R_7 wie eingangs erwähnt definiert sind, und

Z_1 eine Alkoxy- oder Aralkoxygruppe wie die Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy- oder Benzyloxygruppe oder eine Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe wie die Methylthio-, Ethylthio-, n-Propylthio- oder Benzylthiogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R_{10} und R_{11} , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl- oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkyl-carbonylgruppen substituierte Aminogruppe bedeuten, oder mit dessen Salzen.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C,

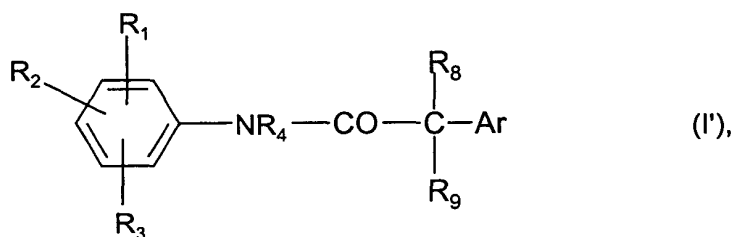
- 17 -

vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, mit einem Amin der allgemeinen Formel V oder mit einem entsprechenden Säureadditionssalz wie beispielsweise Ammoniumcarbonat oder Ammoniumacetat durchgeführt.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel IV erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer entsprechenden Cyanoverbindung mit einem entsprechenden Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder Benzylalkohol in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder durch Umsetzung eines entsprechenden Amids mit einem Trialkyloxoniumsalz wie Triethyloxonium-tetrafluorborat in einem Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei 20°C, oder eines entsprechenden Nitrils mit Schwefelwasserstoff zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Pyridin oder Dimethylformamid und in Gegenwart einer Base wie Triethylamin und anschließender Alkylierung des gebildeten Thioamids mit einem entsprechenden Alkyl- oder Aralkylhalogenid.

c) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Ar eine durch die Reste R_5 , R_6 und R_7 substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe bedeutet, wobei R_6 und R_7 wie eingangs erwähnt definiert sind und R_5 eine Aminomethyl-, C_{1-3} -Alkylaminomethyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)aminomethylgruppe darstellt:

Katalytische Hydrierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

Ar eine durch die Reste R_5 , R_6 und R_7 substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe darstellt, R_1 bis R_4 und R_6 bis R_9 wie eingangs erwähnt definiert sind und R_5 eine Cyanogruppe darstellt, und gegebenenfalls anschließende Alkylierung mit einer Verbindung der Formel



in der R_{12} eine C_{1-3} -Alkylgruppe und Z_2 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe darstellt, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Iodatom oder eine Trifluormethylsulfonyloxygruppe.

Die katalytische Hydrierung wird mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle, Platin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar, oder beispielsweise mit Raney-Nickel vorzugsweise in methanolischer Ammoniaklösung durchgeführt.

Die sich gegebenenfalls anschließende Alkylierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Sulfolan mit einem Alkylierungsmittel wie einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z.B. mit Methyljodid, Ethylbromid, Dimethylsulfat oder Benzylchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese anschließend mit einem entsprechenden Acylderivat in eine entsprechende Acylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine veresterte Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carbonsäure der allgemeinen Formel I übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese anschließend mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester übergeführt werden.

Die anschließende Acylierung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid oder Anhydrid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlor-

kohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt. Diese kann jedoch auch mit der freien Säure gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionylidiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt werden.

Die nachträgliche Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan und die anschließende Decarboxylierung in Gegenwart einer Säure wie vorstehend beschrieben bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Die nachträgliche Veresterung wird mit einem entsprechenden Alkohol zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylchlorid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, vorzugsweise jedoch in einem Überschuß des eingesetzten Alkohols, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol- oder N,N'-Thionylidiimidazol, Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff oder Triphenylphosphin/Azodicarbonsäurediethylester gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, N-Ethyl-diisopropylamin oder N,N-Dimethylamino-pyridin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, oder mit einem entsprechenden Halogenid in einem Lösungs-

mittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Aceton gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumiodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart von Silbercarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Methoxy-, Benzyloxy-, Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert. Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/ Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie

Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung einer Methoxygruppe erfolgt zweckmäßigerweise in Gegenwart Bortribromid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen -35 und -25°C.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert. Butyl- oder tert. Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Die Abspaltung eines Allyloxycarbonylrestes erfolgt durch Behandlung mit einer katalytischen Menge Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und vorzugsweise in Gegenwart eines Überschusses von einer Base wie Morpholin oder 1,3-Dimedon bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur und unter Inertgas, oder durch Behandlung mit einer katalytischen Menge von Tris-(triphenylphosphin)-rhodium(I)chlorid in einem Lösungsmittel wie wässrigem Ethanol und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie 1,4-Diazabicyclo-[2.2.2]octan bei Temperaturen zwischen 20 und 70°C.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis VI, welche teilweise literaturbekannt sind, erhält man nach literaturbekannten Verfahren, desweiteren wird ihre Herstellung in den Beispielen beschrieben.

Die Chemie der Verbindungen der allgemeinen Formel II wird beispielsweise von Schröter in Stickstoffverbindungen II, Seiten 341-730, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), 4. Auflage, Verlag Thieme, Stuttgart 1957 beschrieben. Die Herstellung von Carbonsäurederivaten der allgemeinen Formel III sind in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), Band E5, Carbonsäuren und Carbonsäurederivate, 4. Auflage, Verlag Thieme, Stuttgart 1985, beschrieben.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonylrest in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie die Verbindungen 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(piperidin-3-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid, 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid, 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-sulfonyl)-phenyl]-acetamid, 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid und 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methoxy-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid und deren Salze wertvolle Eigenschaften auf. So stellen die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen Ar eine durch die Reste R₅, R₆ und R₇ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und R₅ eine Cyanogruppe darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, in denen R₅ eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe bedeutet. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Ausnahme derjenigen Verbindungen, in denen Ar eine durch die Reste R₅, R₆ und R₇ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und R₅ eine Cyanogruppe darstellt, sowie deren Tautomeren, deren Stereoisomeren und deren physiologisch verträglichen Salze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung, welche vorzugsweise auf einer Thrombin oder Faktor Xa beeinflussenden Wirkung beruht, beispielsweise auf einer thrombinhemmenden oder Faktor Xa-hemmenden Wirkung, auf einer die aPTT-Zeit verlängernden Wirkung und auf einer Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen wie z. B. Trypsin, Urokinase Faktor VIIa, Faktor IX, Faktor XI und Faktor XII.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

(1) 2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-2,2-dimethylacetamid-hydrochlorid,

(2) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(piperidin-3-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

(3) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid und

(4) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

auf ihre Wirkung auf die Hemmung des Faktors Xa wie folgt untersucht:

Methodik: Enzymkinetische Messung mit chromogenem Substrat. Die durch humanen Faktor Xa aus dem farblosen chromogenen Substrat freigesetzte Menge anp-Nitroanilin (pNA) wird photometrisch bei 405 nm bestimmt. Sie ist proportional der Aktivität des eingesetzten Enzyms. Die Hemmung der Enzymaktivität durch die Testsubstanz (bezogen auf die Lösungsmittelkontrolle) wird bei verschiedenen Testsubstanz-Konzentrationen ermittelt und hieraus die IC_{50} berechnet als diejenige Konzentration, die den eingesetzten Faktor Xa um 50 % hemmt.

Material:

Tris(hydroxymethyl)-aminomethan-Puffer (100 mMol) und Natriumchlorid (150 mMol), pH 8.0

Faktor Xa (Roche), Spez. Aktivität: 10 U/0.5 ml, Endkonzentration: 0.175 U/ml pro Reaktionsansatz

Substrat Chromozym X (Roche), Endkonzentration: 200 μ Mol/l pro Reaktionsansatz

Testsubstanz: Endkonzentration 100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01, 0.003, 0.001 μ Mol/l

Durchführung: 10 µl einer 23.5-fach konzentrierteren Ausgangslösung der Testsubstanz bzw. Lösungsmittel (Kontrolle), 175 µl Tris(hydroxymethyl)-aminomethan-Puffer und 25µl Faktor Xa-Gebrauchslösung von 1.65 U/ml werden 10 Minuten bei 37°C inkubiert. Nach Zugabe von 25 µl Chromozym X-Gebrauchslösung (1.88 µMol/l) wird die Probe im Photometer (SpectraMax 250) bei 405 nm für 150 Sekunden bei 37°C gemessen.

Auswertung:

1. Ermittlung der maximalen Zunahme (deltaOD/Minuten) über 3 Messpunkte.
2. Ermittlung der %-Hemmung bezogen auf die Lösungsmittelkontrolle.
3. Erstellen einer Dosiswirkungskurve (%-Hemmung vs Substanzkonzentration).
4. Ermittlung der IC₅₀ durch Interpolation des X-Wertes (Substanzkonzentration) der Dosiswirkungskurve bei Y = 50 % Hemmung.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

Substanz	Hemmung des Faktors Xa (IC ₅₀ in µM)
(1)	0.028
(2)	0.320
(3)	0.033
(4)	0.011

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind gut verträglich, da bei therapeutischen Dosen keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet werden konnten.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen mit Ausnahme derjenigen Verbindungen, in denen Ar eine durch die Reste R₅, R₆ und R₇ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und R₅ eine Cyanogruppe darstellt, und deren physiologisch verträglichen Salze zur Vorbeugung und Behandlung venöser und arterieller thrombotischer Erkrankungen, wie zum Beispiel der Behandlung von tiefen Beinvenen-Thrombosen, der Verhinderung von Reocclusionen nach Bypass-Operationen oder Angioplastie (PT(C)A), sowie der Occlusion bei peripheren arteriellen Erkrankungen wie

Lungenembolie, der disseminierten intravaskulären Gerinnung, der Prophylaxe der Koronarthrombose, der Prophylaxe des Schlaganfalls und der Verhinderung der Occlusion von Shunts. Zusätzlich sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur antithrombotischen Unterstützung bei einer thrombolytischen Behandlung, wie zum Beispiel mit Alteplase, Reteplase, Tenecteplase, Staphylokinase oder Streptokinase, zur Verhinderung der Langzeitrestenose nach PT(C)A, zur Prophylaxe und Behandlung von ischämischen Vorfällen in Patienten mit instabiler Angina oder nicht-transmuralem Herzinfarkt, zur Verhinderung der Metastasierung und des Wachstums von koagulationsabhängigen Tumoren und von fibrinabhängigen Entzündungsprozessen, z.B. bei der Behandlung der pulmonalen Fibrose zur Prophylaxe und Behandlung der rheumatoiden Arthritis, zur Verhütung oder Verhinderung von Fibrin-abhängigen Gewebsadhäsionen und/oder Narbengewebebildung sowie zur Förderung von Wundheilungsprozessen geeignet. Die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Salze können therapeutisch in Kombination mit Inhibitoren der Plättchen-Aggregation wie Fibrinogen-Rezeptorantagonisten (z.B. Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban), mit Inhibitoren der ADP-induzierten Aggregation (z.B. Clopidogrel, Ticlopidin), mit P₂T-Rezeptorantagonisten (z.B. Cangrelor) oder mit kombinierten Thromboxan Rezeptorantagonisten/Synthetaseinhibitoren (z.B. Terbogrel) eingesetzt werden.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 3 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 1 bis 10 mg/kg, und bei oraler Gabe 5 bis 50 mg/kg, vorzugsweise 3 bis 30 mg/kg, jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel 1

(L)-2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(2-aminocarbonyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

a. 4-Allyloxy-benzonitril

100.1 g (0.84 Mol) 4-Hydroxy-benzonitril werden in 600 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 103.2 g (0.92 Mol) Kalium-tert.butylat 30 Minuten bei 35°C gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 79.6 ml (0.92 Mol) 3-Brom-propen in 10 ml Dimethylformamid zugetropft. Nach 1 Stunde bei 60°C wird die Reaktionslösung auf Eiswasser gegossen, mit 300 ml 2 molarer Natronlauge versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 130.1 g (97 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.25 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 8:2)

b. 3-Allyl-4-hydroxy-benzonitril

47.8 g (0.3 Mol) 4-Allyloxy-benzonitril werden unter Stickstoffatmosphäre 60 Minuten auf 210°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Petrolether/Essigester (9:1 und 1:1) eluiert wird.

Ausbeute: 14.7 g (31 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

c. 3-Allyl-4-benzyloxy-benzonitril

14.6 g (0.09 Mol) 3-Allyl-4-hydroxy-benzonitril und 34.6 g (0.25 Mol) Kaliumcarbonat werden in 200 ml Dimethylformamid 15 Minuten gerührt. Nach Zugabe von 12.1 ml (0.1 Mol) Benzylbromid wird das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf Eiswasser gegossen und das kristalline Produkt abgesaugt.

Ausbeute: 19.9 g (87 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 8:2)

d. (2-Benzyloxy-5-cyano)-phenylelessigsäure

5.0 g (20 mMol) 3-Allyl-4-benzyloxy-benzonitril werden portionsweise zu einer Lösung von 17.4 g (110 mMol) Kaliumpermanganat in 50 ml Wasser und 150 ml Eisessig gegeben,

- 28 -

wobei die Temperatur bis 55°C ansteigt. Nach 1 Stunde bei 40°C wird das Reaktionsgemisch mit Essigester verdünnt und über Celite abgesaugt. Die organische Phase wird abgetrennt und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Petrolether/Essigester (9:1 und 1:1) eluiert wird.

Ausbeute: 2.2 g (40 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.2 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

e. 4-Benzylamino-2-methyl-benzoesäure-tert.butylester

21.5 g (77 mMol) 4-Brom-2-methyl-benzoesäure-tert.butylester und 10.2 g (93.2 mMol) Benzylamin werden in 250 ml Toluol gelöst und nach Zugabe von 38 g (116.6 mMol) Cäsiumcarbonat, 1.8 g (7.8 mMol) Palladium-II-acetat und 4.9 g (7.8 mMol) 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl 23 Stunden unter Stickstoffatmosphäre auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlung wird die Lösung filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Petrolether/Essigester (95:5) eluiert wird.

Ausbeute: 16.7 g (72 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 9:1)

f. 4-Amino-2-methyl-benzoesäure-tert.butylester

13.5 g (45 mMol) 4-Benzylamino-2-methyl-benzoesäure-tert.butylester werden in 250 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 5 g Palladium auf Aktivkohle (10%ig) 45 Minuten bei Raumtemperatur mit Wasserstoff hydriert. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und eingedampft. Der Rückstand wird mit Petrolether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 9.2 g (97 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 7:3)

g. 2-(5-Cyano-2-benzyloxy-phenyl)-N-(3-methyl-4-tert.butoxycarbonyl-phenyl)-acetamid

7.5 g (28 mMol) (2-Benzyloxy-5-cyano)-phenylelessigsäure werden in 200 ml Tetrahydrofuran und 20 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 9.5 g (29 mMol) O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat, 3.4 ml (30.6 mMol) N-Methylmorpholin und 6.1 g (29.5 mMol) 4-Amino-2-methyl-benzoesäure-tert.butylester 7 Stunden bei 40°C gerührt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand in Essigester gelöst und mit Petrolether versetzt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 8.5 g (66 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.33 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 7:3)

h. 2-(5-Cyano-2-benzyloxy-phenyl)-N-(3-methyl-4-carboxy-phenyl)-acetamid

4.4 g (9.6 mMol) 2-(5-Cyano-2-benzyloxy-phenyl)-N-(3-methyl-4-tert.butoxycarbonyl-phenyl)-acetamid werden in 50 ml Dichlormethan gelöst und bei 20°C mit 10 ml Trifluoressigsäure versetzt. Nach 4 Stunden bei Raumtemperatur wird das Solvens abdestilliert, der Rückstand wird mit Wasser verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 3.8 g (97 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Eisessig = 1:1:0.01)

i. (L)-2-(5-Cyano-2-benzyloxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(2-aminocarbonyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

1.3 g (3.2 mMol) 2-(5-Cyano-2-benzyloxy-phenyl)-N-(3-methyl-4-carboxy-phenyl)-acetamid werden in 55 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 635 mg (3.9 mMol) N,N'-Carbonyldiimidazol 1 Stunde bei 30 °C gerührt. Anschließend werden bei Raumtemperatur 720 mg (6.4 mMol) L-Prolinamid zugegeben. Nach 18 Stunden wird das Solvens abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Essigester eluiert wird.

Ausbeute: 0.32 g (20 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.15 (Kieselgel; Essigester + 1 Tropfen Eisessig)

k. (L)-2-(5-Carbamimidoyl-2-benzyloxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(2-aminocarbonyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

300 mg (0.6 mMol) (L)-2-(5-Cyano-2-benzyloxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(2-aminocarbonyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid werden in 15 ml gesättigter ethanolischer Salzsäure gelöst und 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand in 20 ml absolutem Ethanol gelöst und mit 600 mg (6.2 mMol) Ammoniumcarbonat versetzt. Nach 22 Stunden wird zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit Ethanol versetzt, die unlöslichen anorganischen Salze werden abgesaugt, das Filtrat wird mit Ether versetzt und das ausgefallene Produkt abgesaugt.

Ausbeute: 0.18 g (54 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.5 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

l. (L)-2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(2-aminocarbonyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1.f. aus (L)-2-(5-Carbamimidoyl-2-benzyloxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(2-aminocarbonyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Ethanol.

Ausbeute: 74 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.73 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

C₂₂H₂₅N₅O₄ x HCl (423.48/459.94)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 424

(M-H)⁻ = 422

Beispiel 2

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-{3-methyl-4-[2-(tert.butoxycarbonylaminomethyl)-piperidin-1-yl-carbonyl]-phenyl}-acetamid-hydrochlorid

a. 2-(5-Cyano-2-benzyloxy-phenyl)-N-{3-methyl-4-[2-(tert.butyloxycarbonylaminomethyl)-piperidin-1-yl-carbonyl]-phenyl}-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 1.i. aus 2-(5-Cyano-2-benzyloxy-phenyl)-N-(3-methyl-4-carboxy-phenyl)-acetamid und 2-(tert.-Butyloxycarbonylaminomethyl)-piperidin/ O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat.

Ausbeute: 79 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 2:3)

b. 2-(5-N-Hydroxycarbamimidoyl-2-benzyloxy-phenyl)-N-{3-methyl-4-[2-(tert.butyloxy-carbonylaminomethyl)-piperidin-1-yl-carbonyl]-phenyl}-acetamid

Eine Lösung von 0.73 g (1.22 mMol) 2-(5-Cyano-2-benzyloxy-phenyl)-N-{3-methyl-4-[2-(tert.butyloxycarbonylaminomethyl)-piperidin-1-yl-carbonyl]-phenyl}-acetamid und 175 mg (2.5 mMol) Hydroxylaminhydrochlorid in 50 ml Methanol wird mit einer Lösung von 1.2 g (3.7 mMol) Cäsiumcarbonat in 1.0 ml Wasser versetzt und 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird das Rohprodukt an Kieselgel gereinigt, wobei mit Dichlormethan/ Ethanol (98:2) plus 2% Eisessig eluiert wird. Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 0.46 g (38% der Theorie),

R_F-Wert: 0.46 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol = 1:1 + 1 % Eisessig)

c. 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-{3-methyl-4-[2-(tert.butyloxycarbonylaminomethyl)-piperidin-1-yl-carbonyl]-phenyl}-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 1.f. aus 2-(5-N-Hydroxycarbamimidoyl-2-benzyloxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-[2-(tert.butyloxycarbonylaminomethyl)-piperidin-1-yl-carbonyl]-phenyl]-acetamid und Palladium auf Aktivkohle (20%) in Eisessig.

Ausbeute: 25% der Theorie

R_F-Wert: 0.46 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

C₂₈H₃₇N₅O₅ x HCl (523.64/560.09)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 524

Beispiel 3

2-(5-Aminomethyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

a. 2-(5-Aminomethyl-2-benzyloxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

300 mg (0.66 mMol) 2-(5-Cyano-2-benzyloxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid werden in 30 ml methanolischer Ammoniaklösung gelöst und nach Zusatz von 300 mg Raney-Nickel 5 Stunden mit Wasserstoff (5 Atmosphären) bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat wird eingedampft.

Ausbeute: 250 mg (79% der Theorie),

R_F-Wert: 0.43 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 8:2 + Ammoniak)

b. 2-(5-Aminomethyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 1.f. aus 2-(5-Aminomethyl-2-benzyloxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid und Wasserstoff/Palladium auf Aktivkohle in Methanol.

Ausbeute: 54 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.16 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 8:2)

C₂₁H₂₅N₃O₃ (367.45)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 366

Beispiel 4

2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-2,2-dimethylacetamid-hydrochlorid

a. 2-(3-Cyano-phenyl)-2-methyl-propionsäuremethylester

Zu einer Suspension von 1.9 g (48 mMol) Natriumhydrid in 100 ml Dimethylsulfoxyd wird eine Lösung von 2.5 g (15.4 mMol) 3-Cyanophenylelessigsäure in 5 ml Dimethylsulfoxyd bei 5°C zugetropft. Nach 10 Minuten werden 3 ml (47.7 mMol) Methyljodid zugesetzt. Nach 1 Stunde bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung auf Eiswasser gegossen, mit Eisessig auf pH 5 gestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan eluiert wird.

Ausbeute: 2.4 g (77 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.8 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

b. 2-(3-Cyano-phenyl)-2-methyl-propionsäure

2.4 g (11.5 mMol) 2-(3-Cyano-phenyl)-2-methyl-propionsäure-methylester werden in 16 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit einer Lösung von 1 g (23.8 mMol) Lithiumhydroxid in 20 ml Wasser versetzt und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Tetrahydrofuran wird abdestilliert, der Rückstand wird mit Salzsäure auf pH 4 gestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 1.5 g (66 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

c. 2-(3-Cyano-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-2,2-dimethylacetamid

Hergestellt analog Beispiel 1.g. aus 2-(3-Cyano-phenyl)-2-methyl-propionsäure, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat, N-Methylmorpholin und 3-Methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

d. 2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-2,2-dimethylacetamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1.k. aus 2-(3-Cyano-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-2,2-dimethylacetamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 54 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.35 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol/Eisessig = 8:2:0.2)

$C_{23}H_{28}N_4O_2 \times HCl$ (392.51/428.97)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 393

$(M+Cl)^+$ = 427/29 (Cl)

Beispiel 5

2-(5-Carbamimidoyl-2-ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

a. 2-(5-Cyano-2-ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

0.3 g (0.8 mMol) 2-(5-Cyano-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid werden in 20 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 276 mg (2 mMol) Kaliumcarbonat 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 0.1 ml (0.9 mMol) Bromessigsäureethylester zugegeben. Nach 1 Stunde bei 40°C wird die Reaktionslösung in Eiswasser gerührt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet, eingedampft und mit Ether/Petrolether kristallisiert.

Ausbeute: 0.22 g (59 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

b. 2-(5-Carbamimidoyl-2-ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1.k. aus 2-(5-Cyano-2-ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 73 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.35 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

$C_{25}H_{30}N_4O_5 \times HCl$ (466.54/503.00)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 467

$(M+Cl)^+$ = 501/03 (Cl)

Beispiel 6

2-(5-Carbamimidoyl-2-carboxymethyloxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

0.12 g (0.24 mMol) 2-(5-Carbamimidoyl-2-ethoxycarbonylmethyl-oxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid werden in 10 ml 6 molarer Salzsäure 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Solvens abdestilliert, der Rückstand mit Aceton und Ether versetzt und nochmals zur Trockene eingedampft.

Ausbeute: 42 mg (37 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.45 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

C₂₃H₂₆N₄O₅ x HCl (438.49/474.95)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 439
(M-H)⁻ = 437

Beispiel 7

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(piperidin-3-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

a. 3-Methyl-4-(pyridin-3-yl-carbonyl)-anilin

14.9 g (111.6 mMol) Aluminiumchlorid, 4.2 g (27.8 mMol) 3-Methylacetanilid und 9.9 g (55.8 mMol) Nicotinsäurechlorid-hydrochlorid werden 2 Stunden bei 100 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird heiß in Eiswasser eingerührt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit 50 ml 6 molarer Salzsäure 1.5 Stunden bei 100°C gerührt. Anschließend wird abgekühlt, mit Ammoniak auf pH 8 gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird eingedampft und an Kieselgel gereinigt, wobei mit Dichlormethan/Methanol (1-4%) eluiert wird.

Ausbeute: 1.4 g (24 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

b. 2-(5-Cyano-2-benzyloxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyridin-3-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 1.g. aus 3-Methyl-4-(pyridin-3-yl-carbonyl)-anilin, (2-Benzyloxy-5-cyanophenyl)-essigsäure, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat und N-Methylmorpholin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 56 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.8 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9:1)

c. 2-(5-Carbamimidoyl-2-benzyloxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyridin-3-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 1.k. aus 2-(5-Cyano-2-benzyloxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyridin-3-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 44 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol/Eisessig = 8:2:0.2)

d. 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(piperidin-3-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

0.32 g (0.6 mMol) 2-(5-Carbamimidoyl-2-benzyloxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyridin-3-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid werden in 75 ml Methanol gelöst, mit 0.5 ml konz. Ammoniak auf pH 8 gestellt und nach Zugabe von 0.15 g Palladium auf Aktivkohle (10%) 70 Minuten bei Raumtemperatur mit Wasserstoff hydriert. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und eingedampft. Der Rückstand wird mit Essigester/Ether/Petrolether (1:1:1) verrührt und das kristalline Produkt abgesaugt.

Ausbeute: 0.13 g (55 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.7 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 1:1)

C₂₂H₂₆N₄O₃ (394.47)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 395

(M-H)⁻ = 393

Analog Beispiel 7 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-(3-methyl-4-benzoyl-phenyl)-acetamid-hydrochlorid

Ausbeute: 12 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 7:3 + 1% Eisessig)

C₂₃H₂₁N₃O₃ x HCl (387.44/423.90)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 388

(M-H)⁻ = 386

(2) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(hydroxy-phenyl-methyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Ausbeute: 23 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 7:3 + 1% Eisessig)

C₂₃H₂₃N₃O₃ x HCl (389.46/425.92)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 390
(M-H)⁻ = 388

(3) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-{4-[(3-carbamimidoyl-phenyl)-hydroxy-methyl]-3-methyl-phenyl}-acetamid-dihydrochlorid

Ausbeute: 37 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.25 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

C₂₄H₂₅N₅O₃ x 2 HCl (431.50/504.42)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 432

(4) 2-(3-Carbamidoyl-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyridin-3-yl-carbonyl)-phenyl]-2,2-dimethylacetamid-hydrochlorid

Ausbeute: 48 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 8:2 + 1 % Eisessig)

C₂₄H₂₄N₄O₂ x HCl (400.48/436.94)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 401
(M+Cl)⁻ = 435/37 (Cl)

Beispiel 8

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-2,2-dimethylacetamid-hydrochlorid

a. 3-(1,1-Dimethyl-allyl)-4-hydroxy-benzonitril

25 g (0.13 Mol) 4-(3-Methyl-but-2-enyloxy)-benzonitril werden in 250 ml Dimethylformamid 90 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Solvens wird abdestilliert und der Rückstand in Essigester/Wasser aufgenommen. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in Toluol gelöst und mit 2 molarer Natronlauge extrahiert. Die wässrige Phase wird über Aktivkohle filtriert und mit Eisessig angesäuert. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

- 37 -

Ausbeute: 1.8 g (7 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.53 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 7:3)

b. 4-Benzyloxy-3-(1,1-dimethyl-allyl)-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1.c. aus 3-(1,1-Dimethyl-allyl)-4-hydroxy-benzonitril,

Benzylbromid und Kaliumcarbonat in Dimethylformamid.

Ausbeute: 93 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.70 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 7:3)

c. 2-(2-Benzyloxy-5-cyano-phenyl)-2-methyl-propionsäure

2.2 g (7.9 mMol) 4-Benzyloxy-3-(1,1-dimethyl-allyl)-benzonitril werden in 60 ml Acetonitril gelöst und nach Zugabe einer Lösung von 11.9 g (55.6 mMol) Natriummetaperiodat und 50 mg (0.24 mMol) Ruthenium-(III)-chlorid in 80 ml Wasser 4.5 Stunden bei 45°C gerührt. Danach wird mit Essigester verdünnt, die organische Phase wird abgetrennt und eingedampft. Der Rückstand wird in Dichlormethan gelöst und mit 1 molarer Natronlauge extrahiert. Die wässrige Phase wird über Aktivkohle filtriert, das Filtrat wird auf 400 ml 6 molare Salzsäure und 200 g Eis gegossen. Der Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 0.95 g (41 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.22 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Eisessig = 7:3:0.1)

d. 2-(2-Benzyloxy-5-cyano-phenyl)-2-methyl-propionsäurechlorid

510 mg (1.73 mMol) 2-(2-Benzyloxy-5-cyano-phenyl)-2-methyl-propionsäure werden in 10 ml Dichlormethan gelöst und nach Zugabe von 0.38 ml (5.21 mMol) Thionylchlorid und 0.1 ml Dimethylformamid 2.5 Stunden auf 50°C erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch eingedampft und ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 530 mg (98 % der Theorie).

e. 2-(2-Benzyloxy-5-cyano-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-2,2-dimethylacetamid

Eine Lösung von 390 mg (1.9 mMol) 3-Methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin in 50 ml Tetrahydrofuran wird mit 0.7 ml (5.18 mMol) Triethylamin versetzt. Anschließend wird eine Lösung von 530 mg (1.69 mMol) 2-(2-Benzyloxy-5-cyano-phenyl)-2-methyl-propionsäurechlorid in 20 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Nach 14 Stunden bei Raumtemperatur wird das Solvens abgedampft und der Rückstand an Kieselgel gereinigt, wobei mit Essigester/

Petrolether (4:1) eluiert wird.

Ausbeute: 410 mg (50 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.38 (Kieselgel; Essigester)

f. 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-2,2-dimethylacetamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1.k. aus 2-(2-Benzyloxy-5-cyano-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-2,2-dimethylacetamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol und anschließender Umsetzung analog Beispiel 1.l. mit Wasserstoff/Palladium auf Aktivkohle in Methanol.

Ausbeute: 77 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.5 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

C₂₃H₂₈N₄O₃ x HCl (408.50/444.96)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 409

(M-H)⁻ = 407

Beispiel 9

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

a. 3-Chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

Hergestellt analog Beispiel 1.g. aus 2-Chlor-4-nitrobenzoesäure, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N'-N'-tetramethyluroniumfluor-borat, N-Ethyl-diisopropylamin und Pyrrolidin in Tetrahydrofuran/Wasser 9:1.

Ausbeute: 72 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.65 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

b. 3-Chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin

Hergestellt analog Beispiel 1.f. aus 3-Chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-nitrophenol und Wasserstoff/Palladium auf Aktivkohle in Methanol/Dichlormethan (1:1).

Ausbeute: 100 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.42 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

c. 2-(2-Benzyloxy-5-cyano-phenyl)-N-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 8.e. aus 3-Chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin, (2-Benzyloxy-5-cyanophenyl)-essigsäurechlorid und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 64 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

d. 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1.k. aus 2-(2-Benzyloxy-5-cyano-phenyl)-N-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol und anschließender Umsetzung analog Beispiel 1.l. mit Wasserstoff/Palladium auf Aktivkohle in Methanol.

Ausbeute: 50 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.5 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

C₂₀H₂₁ClN₄O₃ x HCl (400.87/437.33)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 401
 (M-H)⁻ = 399
 (M+Cl)⁻ = 435/37 (Cl)

Beispiel 10

2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-2-amino-acetamid-dihydrochlorid

a. 5-(3-Bromphenyl)-imidazolidin-2,4-dion

Ein Gemisch aus 68.0 g (0.58 Mol) 3-Brombenzaldehyd, 43.0 g (0.66 Mol) Kaliumcyanid und 259 g (2.7 Mol) Ammoniumcarbonat werden in 1 l Wasser und 1 l Ethanol suspendiert und 1 h bei 60°C gerührt. Anschließend wird abgekühlt und mit 665 ml konz. Salzsäure vorsichtig auf pH 4 gestellt. Die entstandene Suspension wird auf 5°C abgekühlt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 100.6 g (68 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9.5:0.5)

b. Amino-(3-bromphenyl)-essigsäure

100 g (0.39 Mol) 5-(3-Bromphenyl)-imidazolidin-2,4-dion werden in 170 ml Wasser suspendiert und innerhalb 25 Minuten tropfenweise mit 295 ml (5.4 Mol) konz. Schwefelsäure

versetzt, wobei die Temperatur bis auf 85°C ansteigt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 6.5 h auf 150°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 10 g Aktivkohle versetzt und abgesaugt. Die Lösung wird auf Eiswasser gegossen, mit ca. 650 ml konz. Ammoniak auf pH 6.5 gestellt und der gebildete Niederschlag abgesaugt.

Ausbeute: 83.6 g (93 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.6 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

c. Amino-(3-bromphenyl)-essigsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 6 aus Amino-(3-bromphenyl)-essigsäure und 6 molarer Salzsäure in Ethanol.

Ausbeute: 95 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.45 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

d. (3-Bromphenyl)-tert.butoxycarbonylamino-essigsäure

12.1 g (41 mMol) Amino-(3-bromphenyl)-essigsäureethylester-hydrochlorid werden in 90.4 ml (90.4 mMol) 1 molarer Natronlauge gelöst. Nach Zugabe einer Lösung von 9.0 g (41 mMol) Di-tert.butyldicarbonat in 100 ml Tetrahydrofuran wird das Reaktionsgemisch 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Ether extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 1 molarer Salzsäure auf pH 1 gestellt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 12.0 g (89 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

e. (3-Bromphenyl)-tert.butoxycarbonylamino-essigsäure-benzylester

Hergestellt analog Beispiel 1.c. aus (3-Bromphenyl)-tert.butoxycarbonylamino-essigsäure, Benzylbromid und Kalium-carbonat in Dimethylformamid.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.24 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 9:1)

f. tert.Butoxycarbonylamino-(3-cyanophenyl)-essigsäurebenzyl-ester

11.4 g (27 mMol) (3-Bromphenyl)-tert.butoxycarbonylamino-essigsäure-benzylester werden in 100 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 4.8 g (53.6 mMol) Kupfer(I)-cyanid und 0.7 g (0.6 mMol) Tetrakis-triphenylphosphin-palladium-(0) 8 Stunden bei 145 °C gerührt. Die warme Suspension wird abgesaugt und die Mutterlauge in Natriumchloridlösung/Essigester verteilt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten

organischen Extrakte werden mit Natronlauge gewaschen, getrocknet, eingedampft und an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Petrolether/Essigester (15 - 25%) eluiert wird.

Ausbeute: 3.7 g (37 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.25 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

g. tert.-Butoxycarbonylamino-(3-cyanophenyl)-essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 1.f. aus tert.-Butoxycarbonylamino-(3-cyanophenyl)-essigsäurebenzylester und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methanol.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

h. 2-(3-Cyano-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-2-(tert.butoxycarbonylamino)-acetamid

0.7 g (2.5 mMol) tert.-Butoxycarbonylamino-(3-cyanophenyl)-essigsäure, 0.5 g (2.5 mMol) 3-Methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin und 1.7 ml (15.2 mMol) N-Methylmorpholin werden in 30 ml Dichlormethan gelöst und bei - 10°C mit 3.0 ml (5 mMol) Propanphosphonsäure-cyclo-anhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei - 10°C und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Natronlauge und Wasser gewaschen. Die organischen Phasen werden getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 0.8 g (64 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

C₂₆H₃₀N₄O₄ (462.55)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 463
(M-H)⁻ = 461

i. 2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-2-aminoacetamid-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1.k. aus 2-(3-Cyano-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-2-(tert.butoxycarbonylamino)-acetamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1 + 5 % Ammoniak)

C₂₁H₂₅N₅O₂ x 2 HCl (379.46/452.39)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 380

Analog Beispiel 10 wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-N-(3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl)-2-acetylamino-acetamid-hydrochlorid

Ausbeute: 96% der Theorie,

R_F-Wert: 0.59 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

C₂₃H₂₇N₅O₃ x HCl (421,5/457,95)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 422
(M-H)⁻ = 420

Beispiel 11

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-sulfonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

a. 4-Acetylamino-2-methyl-benzolsulfonsäurechlorid

5.0 g (33.5 mMol) 3-Methyl-phenylacetamid werden bei Raumtemperatur portionsweise zu 11.1 ml (167 mMol) Chlorsulfonsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden auf 60°C erwärmt, abgekühlt, auf Eiswasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 7.0 g (85 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

b. N-[3-Methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-sulfonyl)-phenyl]-acetamid

7.0 g (28.4 mMol) 4-Acetylamino-2-methyl-benzolsulfonsäure-chlorid werden in 70 ml Wasser und 60 ml 0.5 molarer Natronlauge suspendiert und bei 0°C mit einer Lösung von 2.5 ml (29.8 mMol) Pyrrolidin in 60 ml Aceton versetzt. Nach 12 Stunden bei Raumtemperatur wird die entstandene Lösung mit 2 molarer Salzsäure angesäuert und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 7.2 g (89 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

c. 3-Methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-sulfonyl)-anilin

7.2 g (25.3 mMol) N-[3-Methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-sulfonyl)-phenyl]-acetamid werden in 10 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 70 ml 6 molarer Salzsäure 11 Stunden bei 40°C gerührt. Anschließend wird mehrfach mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte werden mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 3.8 g (63 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.80 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

d. 2-(2-Benzyloxy-5-cyano-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-sulfonyl)-phenyl]-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 8.e. aus 3-Methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-sulfonyl)-anilin, 2-Benzyloxy-5-cyano-phenylessigsäurechlorid und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 81 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.79 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

e. 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-sulfonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1.k. aus 2-(2-Benzyloxy-5-cyano-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-sulfonyl)-phenyl]-acetamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol und anschließender Umsetzung mit Wasserstoff/Palladium auf Aktivkohle in Methanol analog Beispiel 1.l.

Ausbeute: 56 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.57 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

C₂₀H₂₄N₄O₄S x HCl (416.50/452.97)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 417
(M)⁺ = 415
(M+Cl)⁺ = 451/53 (Cl)

Beispiel 12

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-propionamid-hydrochlorid

a. (2-Benzyloxy-5-cyano-phenyl)-essigsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 8.d. aus 2-Benzyloxy-5-cyano-phenylessigsäure und Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließender Umsetzung mit Methanol.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.7 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 1:1)

b. 2-(2-Benzoyloxy-5-cyano-phenyl)-propionsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 4.a. aus 2-Benzoyloxy-5-cyano-phenylessigsäuremethylester, Natriumhydrid und Methyljodid in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.53 (Kieselgel; Dichlormethan/Essigester = 7:3)

c. 2-(2-Benzoyloxy-5-cyano-phenyl)-propionsäure

Hergestellt analog Beispiel 4.b. aus 2-(2-Benzoyloxy-5-cyano-phenyl)-propionsäuremethylester und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 93 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.22 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Eisessig = 7:3:0.1)

d. 2-(2-Benzoyloxy-5-cyano-phenyl)-propionsäurechlorid

Hergestellt analog Beispiel 8.d. aus 2-(2-Benzoyloxy-5-cyano-phenyl)-propionsäure und Thionylchlorid in Dichlormethan.

Ausbeute: 96 % der Theorie

e. 2-(2-Benzoyloxy-5-cyano-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-propionamid

Hergestellt analog Beispiel 8.e. aus 3-Methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin, 2-(2-Benzoyloxy-5-cyano-phenyl)-propion-säurechlorid und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 97 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel; Essigester)

f. 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-propionamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1.k. aus 2-(2-Benzoyloxy-5-cyano-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-propionamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol und anschließender Umsetzung mit Wasserstoff/Palladium auf Aktivkohle in Methanol analog Beispiel 1.l.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.45 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

$C_{22}H_{26}N_4O_3 \times HCl$ (394.48/430.95)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 395
 $(M-H)^-$ = 393

Beispiel 13

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

a. 3-Trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

Hergestellt analog Beispiel 1.g. aus 4-Nitro-2-trifluormethyl-benzoesäure, Pyrrolidin, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat und N-Methylmorpholin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 69 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

b. 3-Trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin

1.4 g (4 mMol) 3-Trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol werden in 25 ml Essigester und 25 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 0.5 g Palladium auf Aktivkohle (10%) 45 Minuten bei Raumtemperatur mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung eingedampft. Das Rohprodukt wird aus Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 0.6 g (60 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

c. 2-(2-Benzyloxy-5-cyano-phenyl)-N-[3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 1.g. aus 3-Trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin, 2-Benzyloxy-5-cyano-phenylessigsäure, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat und N-Methylmorpholin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 32 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

d. 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1.k. aus 2-(2-Benzoyloxy-5-cyano-phenyl)-N-[3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol und anschließender Umsetzung mit Wasserstoff/Palladium auf Aktivkohle in Methanol analog Beispiel 1.l.

Ausbeute: 35 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.25 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

C₂₁H₂₁F₃N₄O₃ x HCl (434.42/470.89)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 435
(M-H)⁻ = 433

Analog Beispiel 13 wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-3-trifluormethyl-phenyl]-propionamid-hydrochlorid

Ausbeute: 50 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.24 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

C₂₂H₂₃F₃N₄O₃ x HCl (448.45/484.92)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 449
(M+H)⁻ = 447
(M+Cl)⁻ = 483/85 (Cl)

Beispiel 14

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

a. 3-Brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

Hergestellt analog Beispiel 1.g. aus 2-Brom-4-nitro-benzoesäure, Pyrrolidin, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat und N-Methylmorpholin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 77 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.25 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

b. 3-Brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin

Hergestellt analog Beispiel 13.b. aus 3-Brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol und Wasserstoff/Palladium auf Aktivkohle in Essigester.

Ausbeute: 28 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.33 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 9:1 + 1 Tropfen Ammoniak)

c. 2-(2-Benzyloxy-5-cyano-phenyl)-N-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 1.g. aus 3-Brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin, 2-Benzyloxy-5-cyano-phenylessigsäure, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat und N-Methylmorpholin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 53 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel; Essigester)

d. 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1.k. aus 2-(2-Benzyloxy-5-cyano-phenyl)-N-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol und anschließender Umsetzung mit Wasserstoff/Palladium auf Aktivkohle in Methanol analog Beispiel 1.l.

Ausbeute: 46 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.5 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

C₂₀H₂₁BrN₄O₃ x HCl (445.32/481.79)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 445/47 (Br)

Analog Beispiel 14 wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-propionamid-hydrochlorid

Ausbeute: 20 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.4 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

C₂₁H₂₃BrN₄O₃ x HCl (459.35/495.81)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 459/61 (Br)

Beispiel 15

2-(5-Carbamidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methoxy-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

a. 3-Methoxy-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

Hergestellt analog Beispiel 1.g. aus 2-Methoxy-4-nitro-benzoesäure, Pyrrolidin, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat und N-Methylmorpholin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 70 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

b. 3-Methoxy-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin

Hergestellt analog Beispiel 13.b. aus 3-Methoxy-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol und Wasserstoff/Palladium auf Aktivkohle in Methanol.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.25 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

c. 2-(2-Benzoyloxy-5-cyano-phenyl)-N-[3-methoxy-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 1.g. aus 3-Methoxy-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin, 2-Benzoyloxy-5-cyano-phenylessigsäure, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat und N-Methylmorpholin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 22 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

d. 2-(5-Carbamidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methoxy-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1.k. aus 2-(2-Benzoyloxy-5-cyano-phenyl)-N-[3-methoxy-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol und anschließender Umsetzung mit Wasserstoff/Palladium auf Aktivkohle in Methanol analog Beispiel 1.l.

Ausbeute: 22 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.25 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

C₂₁H₂₄N₄O₄ x HCl (396.45/432.92)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 397
 $(M-H)^-$ = 395
 $(M+Cl)^-$ = 431/33 (Cl)

Beispiel 16

2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-N-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid-hydrochlorid

a. 2-(3-Cyano-phenyl)-N-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid

Eine Lösung von 0.4 g (1.0 mMol) 2-(3-Cyano-phenyl)-N-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid in 4 ml Dimethylsulfoxid wird bei Raumtemperatur portionsweise mit 0.2 g (2.0 mMol) Kalium-tert.butylat versetzt und 15 Minuten gerührt. Nach Zugabe von 0.1 ml 1.0 mMol) Benzylbromid wird das Reaktionsgemisch weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit Eiswasser versetzt. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, getrocknet und an Kieselgel gereinigt, wobei mit Petrolether/Essigester (1/0 bis 0/1) eluiert wird. Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 0.1 g (22% der Theorie)

R_F -Wert: 0.46 (Kieselgel; Essigester + 1% Ammoniak)

b. 2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-N-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1.k. aus 2-(3-Cyano-phenyl)-N-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 81 % der Theorie,

R_F -Wert: 0.36 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 1:2)

$C_{27}H_{27}BrN_4O_2 \times HCl$ (519.36/555.91)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 519/21 (Br)
 $(M-H)^-$ = 517/19 (Br)

Analog Beispiel 16 wird hergestellt:

- 50 -

(1) 2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-N-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl-3-(pyridin-4-yl)-propionamid-hydrochlorid

Ausbeute: 95 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.48 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 1:2)

C₂₆H₂₆BrN₅O₂ x HCl (520.36/556.89)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 520/22 (Br)
(M+Cl)⁺ = 554/56/58 (Cl,Br)

Beispiel 17

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	75,0 mg
Mannitol	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 10,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 18

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	35,0 mg
Mannitol	100,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 2,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 19

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	215,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel 20

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	600,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe.
Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 21

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
(3) Milchezucker pulverisiert	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	160,0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel 22

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
(3) Milchezucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

Beispiel 23

Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

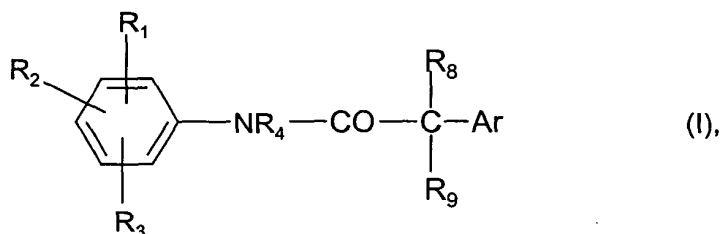
Wirkstoff	100,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460,0 mg
Polyethylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
	2000,0 mg

Herstellung:

Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Patentansprüche

1. Carbonsäureamide der allgemeinen Formel



in der

R_1 eine C_{3-7} -Cycloalkyl-carbonylgruppe, wobei

die Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung in einer C_{5-7} -Cycloalkyl-carbonylgruppe durch eine -NH-Gruppe ersetzt sein kann, in der

das Wasserstoffatom der -NH-Gruppe durch eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkylcarbonyl-, Phenylcarbonyl- oder Phenylsulfonylgruppe ersetzt sein kann,

eine im Alkylteil terminal gegebenenfalls durch eine Amino-, C_{1-3} -Aminyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituierte C_{1-6} -Alkylcarbonylgruppe,

eine Gruppe der Formel $R_f R_g N-(CH_2)_m-(R_h)N-CO-$, in der

R_f , R_g und R_h unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe und m eine der Zahlen 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeuten,

eine Phenylcarbonyl-, Naphthylcarbonyl- oder Heteroarylcarbonylgruppe,

eine durch eine Hydroxygruppe monosubstituierte oder terminal durch eine Phenyl- und eine Hydroxygruppe disubstituierte C_{1-3} -Alkylgruppe, wobei

der Phenylsubstituent durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe, durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonyl- oder Cycloalkylenimino-sulfonylgruppe,

eine C₃₋₇-Cycloalkylaminogruppe, die am Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

oder auch, sofern R₂ eine Trifluormethylgruppe und/oder R₅ eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe oder/und R₆ eine Carboxy-C₁₋₃-alkoxy- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkoxygruppe oder/und mindestens einer der Reste R₈ oder R₉ eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeutet, eine unsubstituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonyl- oder Cycloalkylenimino-sulfonylgruppe, eine C₃₋₇-Cycloalkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₃₋₇-cycloalkylaminogruppe,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe oder eine in vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe,

Ar eine durch die Reste R₅, R₆ und R₇ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei

R₅ eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe, eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe,

R₆ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-,

Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkoxy-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkoxy-, Phenyl- C_{1-3} -alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)aminogruppe und

R_7 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellt,

oder eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Thienylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe,

R_8 und R_9 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl- oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkyl-carbonylgruppen substituierte Aminogruppe bedeuten,

wobei unter einer vorstehend erwähnten Heteroarylgruppe eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-4} -Alkyl- oder C_{1-4} -Alkyl-carbonylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-4} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom,

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-4} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

zu verstehen ist,

wobei an die vorstehend erwähnten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die so gebildeten bicyclischen Heteroarylgruppen über den heteroaromatischen oder carbocyclischen Teil gebunden sein können,

und wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten unsubstituierten oder monosubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen oder in diesen Resten enthaltene unsubstituierte oder monosubstituierte Phenyl- und Naphthylteile sowie die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen an einem Kohlenstoffatom gegebenenfalls zusätzlich jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein können, sofern nichts anderes erwähnt wurde,

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein und

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

sowie die Verbindungen

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(piperidin-3-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-sulfonyl)-phenyl]-acetamid,

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid und

2-(5-Carbamidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methoxy-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

deren Stereoisomere und deren Salze.

2. Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R_1 eine C_{5-7} -Cycloalkyl-carbonylgruppe, in der die Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch eine -NH-Gruppe ersetzt ist, in der

das Wasserstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkylcarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe ersetzt sein kann,

eine im Alkylteil terminal gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituierte C_{1-3} -Alkylcarbonylgruppe,

eine Gruppe der Formel $R_f R_g N-(CH_2)_m-(R_h)N-CO-$, in der

R_f , R_g und R_h unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe und
 m eine der Zahlen 2, 3 oder 4 bedeuten,

eine Phenylcarbonyl- oder Heteroarylcarbonylgruppe,

wobei der Heteroarylteil eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält und an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, wobei die so gebildeten bicyclischen Heteroarylgruppen über den heteroaromatischen oder carbocyclischen Teil gebunden sein können, beispielsweise eine 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, Pyrazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Chinoxalinyll- oder Chinazolinylgruppe, darstellt,

eine durch eine Hydroxygruppe monosubstituierte oder terminal durch eine Phenyl- und eine Hydroxygruppe disubstituierte C_{1-3} -Alkylgruppe, wobei

der Phenylsubstituent durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe, durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylamino- C_{1-3} -alkyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-amino- C_{1-3} -alkyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylamino-carbonyl- oder Di-

(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonylgruppe,

eine C₅₋₇-Cycloalkylaminogruppe, die am Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

oder auch, sofern R₂ eine Trifluormethylgruppe und/oder R₅ eine Amino-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkylgruppe oder/und R₆ eine Carboxy-C₁₋₃-alkoxy- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkoxygruppe oder/und mindestens einer der Reste R₈ oder R₉ eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeutet, eine unsubstituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonylgruppe eine C₅₋₇-Cycloalkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₅₋₇-cycloalkylaminogruppe,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

Ar eine durch die Reste R₅ und R₆ substituierte Phenylgruppe, wobei

R₅ eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe, eine Amino-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkylgruppe und

R₆ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkoxygruppe darstellt, und

R₈ und R₉, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkyl-carbonylgruppen substituierte Aminogruppe bedeuten,

wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten unsubstituierten oder monosubstituierten Phenylgruppen oder in diesen Resten enthaltene unsubstituierte

oder monosubstituierte Phenylteile sowie die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen an einem Kohlenstoffatom gegebenenfalls zusätzlich jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein können, sofern nichts anderes erwähnt wurde,

und die Verbindungen

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(piperidin-3-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-sulfonyl)-phenyl]-acetamid,

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid und

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methoxy-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

deren Stereoisomere und deren Salze.

3. Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, in denen

die Reste R₁ bis R₄, R₈ und R₉ wie im Anspruch 1 oder 2 definiert sind, wobei R₁ jedoch in 4-Stellung an den in Formel I enthaltenen Phenylrest gebunden ist und

Ar eine durch die Reste R₅ und R₆ substituierte Phenylgruppe darstellt, wobei

R₅ in 3-Stellung gebunden ist, wenn R₆ ein Wasserstoffatom darstellt, oder in 5-Stellung gebunden ist, wenn R₆ eine andere Bedeutung als die des Wasserstoffatoms annimmt,

und eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe, eine Amino-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkylgruppe und

R₆ ein Wasserstoffatom oder eine in 2-Stellung gebundene Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkoxygruppe bedeutet,

sowie die Verbindungen

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid und

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

deren Stereoisomere und deren Salze.

4. Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R₁ in 4-Stellung des Phenylrestes der Formel I gebunden ist und

eine C₅₋₇-Cycloalkyl-carbonylgruppe, in der die Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch eine -NH-Gruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenylcarbonyl- oder Pyridylcarbonylgruppe,

eine terminal durch eine Phenyl- und eine Hydroxygruppe disubstituierte C₁₋₃-Alkylgruppe, wobei

der Phenylsubstituent durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder eine Amidinogruppe monosubstituiert oder durch eine C₁₋₃-Alkyl- und eine Amidinogruppe disubstituiert sein kann,

eine durch eine Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylamino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-amino- C_{1-3} -alkyl-, Aminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkylamino-carbonylgruppe substituierte 5- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonylgruppe,

oder auch, sofern R_2 eine Trifluormethylgruppe und/oder R_5 eine Amino- C_{1-3} -alkylgruppe oder/und R_6 eine Carboxy- C_{1-3} -alkoxy- oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkoxygruppe oder/und mindestens einer der Reste R_8 oder R_9 eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeutet, eine unsubstituierte 5- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonyl- oder Cycloalkylenimino-sulfonylgruppe darstellt und

R_2 ein Wasserstoffatom oder ein in 3-Stellung des Phenylrestes gebundener Substituent ausgewählt aus Fluor, Chlor, Brom, C_{1-3} -Alkyl, C_{1-3} -Alkoxy und Trifluormethyl,

R_3 und R_4 jeweils ein Wasserstoffatom,

Ar eine durch die Reste R_5 und R_6 substituierte Phenylgruppe, wobei

R_5 in 3-Stellung gebunden ist, wenn R_6 ein Wasserstoffatom darstellt, oder in 5-Stellung gebunden ist, wenn R_6 eine andere Bedeutung als die des Wasserstoffatoms annimmt, und eine Amidino- oder Amino- C_{1-3} -alkylgruppe und

R_6 ein Wasserstoffatom oder eine in 2-Stellung gebundene Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy- C_{1-3} -alkoxy- oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkoxygruppe darstellt, und

R_8 und R_9 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl- oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkyl-carbonylgruppen substituierte Aminogruppe bedeuten,

sowie die Verbindungen

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid und

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

deren Stereoisomere und deren Salze.

5. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(1) (L)-2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(2-aminocarbonyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

(2) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(2-tert.butoxycarbonylaminomethyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

(3) 2-(5-Aminomethyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

(4) 2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-2,2-dimethylacetamid,

(5) 2-(5-Carbamimidoyl-2-ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

(6) 2-(5-Carbamimidoyl-2-carboxymethyloxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

(7) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(piperidin-3-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

(8) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-(3-methyl-4-benzoyl-phenyl)-acetamid,

(9) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(hydroxy-phenyl-methyl)-phenyl]-acetamid,

(10) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-{4-[(3-carbamimidoyl-phenyl)-hydroxy-methyl]-3-methyl-phenyl}-acetamid,

(11) 2-(3-Carbamidoyl-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyridin-3-yl-carbonyl)-phenyl]-2,2-dimethylacetamid,

(12) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-2,2-dimethylacetamid,

(13) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

(14) 2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-2-aminoacetamid,

(15) 2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-N-(3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl)-2-acetylamino-acetamid,

(16) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-sulfonyl)-phenyl]-acetamid,

(17) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-propionamid,

(18) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

(19) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-3-trifluormethyl-phenyl]-propionamid,

(20) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

(21) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-propionamid,

(22) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methoxy-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

(23) 2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-N-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-phenylpropionamid und

(24) 2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-N-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl-3-(pyridin-4-yl)-propionamid,

in denen die Amidinogruppe zusätzlich durch eine C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl- oder Phenylcarbonyl substituiert sein kann, und deren Salze.

6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 mit Ausnahme derjenigen Verbindungen, in denen Ar eine durch die Reste R₅, R₆ und R₇ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und R₅ eine Cyanogruppe darstellt.

7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 mit Ausnahme derjenigen Verbindungen, in denen Ar eine durch die Reste R₅, R₆ und R₇ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und R₅ eine Cyanogruppe darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

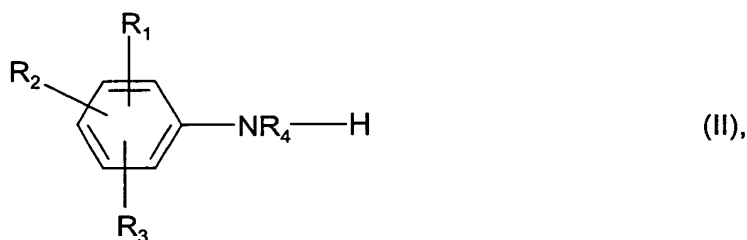
8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 mit Ausnahme derjenigen Verbindungen, in denen Ar eine durch die Reste R₅, R₆ und R₇ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und R₅ eine Cyanogruppe darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 6 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer antithrombotischen Wirkung.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 mit Ausnahme derjenigen Verbindungen, in denen Ar eine durch die Reste R₅, R₆ und R₇ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und R₅ eine Cyanogruppe darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

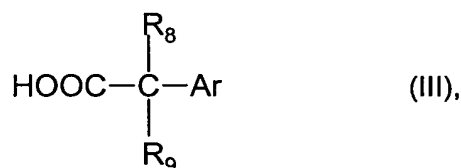
10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

a) zur Herstellung einer Verbindung, in der Ar eine durch die Reste R₅, R₆ und R₇ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei R₆ und R₇ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und R₅ eine Amidinogruppe darstellt, bedeutet,

eine Verbindung der allgemeinen Formel



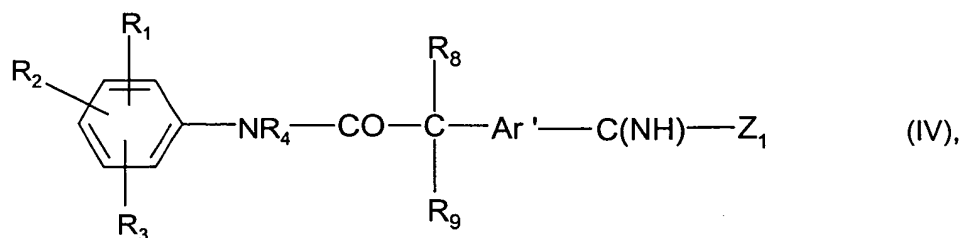
in der R_1 bis R_4 wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der R_8 und R_9 wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und Ar eine durch die Reste R_5 , R_6 und R_7 substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei R_5 eine Cyanogruppe darstellt und R_6 und R_7 wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, bedeutet, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten acyliert und die so erhaltene Cyanoverbindung anschließend in eine Amidinoverbindung übergeführt wird oder

b) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Ar eine durch die Reste R_5 , R_6 und R_7 substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe bedeutet, wobei R_6 und R_7 wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und R_5 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe darstellt,

eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



in der

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Iminogruppe enthält, mittels einem entsprechenden Acylderivat in eine entsprechende Acylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine veresterte Carboxygruppe enthält, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carbonsäure der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester übergeführt wird und/oder

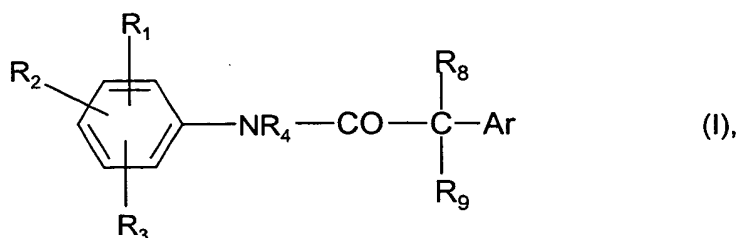
ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft antithrombotische Verbindungen der allgemeinen Formel



in der R₁ bis R₄, R₈, R₉ und Ar wie im Anspruch 1 definiert sind, und die Verbindung 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen Ar eine durch die Reste R₅, R₆ und R₇ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und R₈ eine Cyanogruppe darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, in denen R₈ eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe bedeutet. Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I mit Ausnahme derjenigen Verbindungen, in denen Ar eine durch die Reste R₅, R₆ und R₇ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und R₈ eine Cyanogruppe darstellt, weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung und eine Faktor Xa-inhibierende Wirkung.